

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 52-110835
(43)Date of publication of application : 17.09.1977

(51)Int.Cl. A61K 31/165
A61K 31/19
A61K 31/22
A61K 31/24
A61K 31/165
A61K 31/19
A61K 31/22
A61K 31/24

(21)Application number : 51-026779 (71)Applicant : MICROBIAL CHEM RES FOUND
(22)Date of filing : 11.03.1976 (72)Inventor : UMEZAWA HAMAO
TAKEUCHI TOMIO
TAKAMATSU AKIRA
MORI TOSHIAKI

(54) REMEDY FOR IMMUNOLOGICAL DISEASES CONTAINING BENZANILIDE DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(57)Abstract:

PURPOSE: Low-toxicity benzanilide derivatives useful for treating chronic allergic diseases which require continued administration for a long period, especially auto-immunological diseases.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨日本国特許庁

①特許出願公開

公開特許公報

昭52-110835

⑤Int. Cl.
A 61 K 31/165
A 61 K 31/19
A 61 K 31/22
A 61 K 31/24

識別記号
ABC
ABF
ABC
ABF
ABC
ABF
ABC
ABF

⑥日本分類
30 G 126.21
30 G 128.11
30 G 128.121
30 G 127.1
30 H 211
30 H 23

庁内整理番号
7432-44
7432-44
7432-44
7432-44
5727-44
5727-44

⑦公開 昭和52年(1977)9月17日

発明の数 1
審査請求 有

(全 12 頁)

⑧ベンズアニリド誘導体を有効成分とする免疫疾患治療剤

⑨特 願 昭51-26779

⑩出 願 昭51(1976)3月11日

⑪發明者 梅沢浜夫
東京都練馬区豊玉北4丁目23番地

⑫發明者 竹内富雄

東京都品川区東五反田5-1-11

⑬出願人 財団法人微生物化学研究会

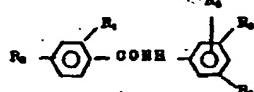
東京都品川区上大崎3丁目14番23号

⑭代理人 弁理士 矢野武 外1名
最終頁に統く

発明の名称 ベンズアニリド誘導体を有効成分とする免疫疾患治療剤

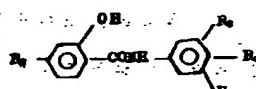
特許請求の範囲

2 次の一般式



（式中、R₁は水素原子、又は-O-O-Y₁（Y₁は低級アルキル基、又はフェニル基を示す）、R₂は水素原子、ヘロダジン原子、低級アルキル基、又はフッ素置換低級アルキル基を示す。R₁及びR₂は水素原子、ヘロダジン原子、ニトロ基又は低級アルキル基を示し、R₁は2位又は4位のいずれかに置換した水素基又は低級アルキル基、-O-O-Y₁（Y₁は上記で示すものと同じ意味をもつ）又は-O-O-R₃（R₃を示す）で表わされるベンズアニリド誘導体を有効成分として含有する新規構造の化合物と其配成の免疫疾患治療剤。

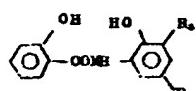
（式中、R₁は水素原子、ヘロダジン原子、トリフルオロメチル基又は低級アルキル基を示し、R₂及びR₃は水素原子、ヘロダジン原子、ニトロ基又は低級アルキル基を示す。R₁は水素原子、低級アルキル基、-O-O-R₃（R₃は低級アルキル基又はフェニル基を示す）にて表わされるベンズアニリド誘導体を有効成分として含有する新規構造の化合物と其配成の免疫疾患治療剤。



（式中、R₁は水素原子、ヘロダジン原子、トリフルオロメチル基又は低級アルキル基を示し、R₂及びR₃は水素原子、ヘロダジン原子、ニトロ基又は低級アルキル基を示す。R₁は水素原子、低級アルキル基、-O-O-R₃（R₃は低級アルキル基又はフェニル基を示す）にて表わされるベンズアニリド誘導体を有効成分として含有する新規構造の化合物と其配成の免疫疾患治療剤。

ンメアニリドを有効成分として含有する特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療剤。

6 次式



(式中、R₄及びR₅は水素原子、ハロゲン原子及び炭素数1乃至4の低級アルキル基を示す)で表わされるベンズアニリド誘導体を有効成分として含有する特許請求の範囲第1項の免疫疾患治療剤。

5 5'-ジクロロ-2,2'-ジヒドロキシベンズアニリドを有効成分として含有する特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療剤。

15 6 免疫疾患治療剤が自己免疫疾患治療剤である特許請求の範囲第1項又は2項記載の免疫疾患治療剤。

16 有効成分のベンズアニリド誘導体を1~20重量%含有する軟膏剤である特許請求の範囲第1項又は2項記載の免疫疾患治療剤。

15 有効成分のベンズアニリド誘導体を1~20重量%含有する坐剤である特許請求の範囲第1項又は2項記載の免疫疾患治療剤。

6 発明の詳細な説明

本発明は種々の免疫応答抑制作用を有するベンズアニリド誘導体を含む免疫疾患治療剤に関するもの。

7 簡に詳しくは免疫学的疾患及び免疫学的反応の機とする炎症疾患に対し、治療効果を有するベンズアニリド誘導体を有効成分とする免疫疾患治療剤に関するもの。

8 本発明者らは先にベンズアニリド系化合物のうち、ヒステジン脱炭酸酵素の活性を強く阻害するものを見出し、これらの化合物が抗炎症作用を示すことから、医薬としてアレルギー症の治療、胃酸分泌抑制、抗炎症、解熱等の治療剤として有効

9 免疫疾患治療剤が多発性硬化症(MS)治療剤である特許請求の範囲第1項又は2項記載の免疫疾患治療剤。

10 免疫疾患治療剤が皮膚アレルギー治療剤である特許請求の範囲第1項又は2項記載の免疫疾患治療剤。

11 反応アレルギー治療剤が接触性アレルギー治療剤である特許請求の範囲第1項又は2項記載の免疫疾患治療剤。

12 投与単位形態あたりの投与量が10~50mgである特許請求の範囲第1項又は2項記載の免疫疾患治療剤。

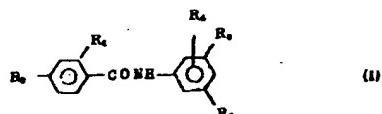
13 製剤の投与形態が錠剤である特許請求の範囲第1項記載の免疫疾患治療剤。

14 製剤の投与形態がカプセル剤である特許請求の範囲第1項の免疫疾患治療剤。

15 製剤の投与形態が注射剤である特許請求の範囲第1項の免疫疾患治療剤。

であることを発見し、これらの製造方法に関する特許として、特願昭47-57585、48-19899、48-44922、48-45990、48-72451、48-140111を出願した。

本発明者らは上記及び上記以外の化合物を含む一連のベンズアニリド誘導体の薬理作用につき更に検討を重ねた結果、これら化合物のうち次の一般式由



(式中、R₄は水素基、又は-O-C(=O)-Y(Yは低級アルキル基、又はフェニル基を示す)、R₅は水素原子、又は低級アルキル基、フルオロ換低級アルキル基、又はハロゲン原子を示す。R₆及びR₇は水素原子、ニトロ基、低級アルキル基又はハロゲン原子を示す。R₈は2'又は4'位に置換された水素基、低級アルコキシ基、又は-O-C(=O)-Y(Yは上記で示すものと

同じ意味をもつ)、又は -0-OB₂COOHを示す)で示される化合物が強い免疫応答抑制作用を示し、個々の免疫学的反応に伴うアレルギー症状を抑制する効果をもつことを見出した。

従来、多種手術及び自己免疫疾患等の治療に用いられる免疫抑制剤としては、シクロホスフアミド、アザチオプリン、6-メルカブトプリン等の調節作用をもつ化合物が知られ、又マイトマイン、ヒューロマイシン等の広範囲抗生素が知られているが、それらの作用は主として細胞毒性であるものであり、又対症療法的にはステロイド剤も用いられているが、これらはいずれも免疫抑制剤等では直接作用が及ぶるため長期の連続投与が必要とされる自己免疫疾患等の治療薬としては適当とはいえない。

これに対し本発明の免疫調節剤の効率成分である一般式IVで示される化合物は、これら全般的なと異なりその作用は細胞毒性にあつくもので

なく、極めて毒性の少ない化合物であって、長期の連続投与を必要とする慢性アレルギー性疾患、特に自己免疫疾患を対象とする薬用の活性物質として極めて有用である。本発明剤は活性成分として上記一般式IVで示されるベンズアニリド誘導体、の1種又は2種以上に言用の不活性な薬用担体を加え又は加えない組成物である。

一般式IVで示される化合物の薬理作用は以下の試験結果から明らかにされた。

<実験試験>

本発明の化合物の過敏症アレルギー反応に対する抑制効果は、例えば Lagrange(Lagrange, P-H et al. J-Exp-Med 139, 528(1974)) の方法により、SRBCをアジュベンドなしにマックス量足量に皮下注射して免疫した後、4日後に他方の足底に抗原SRBCを接種して誘発される足底腫脹を24時間後にて測定し、免疫時(day 0) \rightarrow 誘発時(day 4) \rightarrow 又は誘発時(day 4) \rightarrow 化合物投与を投与

したときの腫脹の程度を比較することにより证明される。以下にその結果を示す。
例えば、第1回 IC₅₀濃度により説明される過敏症アレルギー反応に対する化合物Aの効果を示し、実験1は免疫時にかける投与結果を、実験2は誘発時にかける投与結果を、左に腹膜内投与、右に経口投与の結果で示す。第1回に示した様に誘発時(day 4)に化合物Aを投与したものは腹膜内投与及び経口のいずれの投与でも足底腫脹が抑えられ、特に 1mg/kg/マウス(50-100mg/kg)の投与では完全にこれを阻止した。しかし、免疫時(day 0)に投与したものではその抑制は弱いか、又は殆んどられない。

一般式IVで示される主なる化合物についてその 1mg/kgを免疫時及び誘発時に腹膜内投与したときの足底腫脹の抑制率を第1表に示す。
又、本實験には後述する1段抗体産生抑制効果もまとめて示されている。

上記の過敏症アレルギー反応に対する抑制作用が非特異的な消失効果によるものでないことは、カラダニン浮遊に対し強い抑制効果を示すアスピリン、メフェナム酸、インドメタシン等の薬物、マックスを投与した場合、上記過敏症アレルギー反応は殆んど抑制されず、又ロイペプチド、ペプス、タチノ、サモスタチン等のプロテアーゼ阻害活性を有する物質を投与した場合にも抑制がみられないことから明らかである。

図1表 一般式(1)で示される化合物の免疫活性に対する抑制活性

化合物 番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	1次乳突膜 透過アレルギー抑制作用		1次乳突膜 透過性状		生御毒作用
							光吸收波長 nm	抑制率%	光吸收波長 nm	抑制率%	
23	OH	H	Cl	2'-OH	H		—	—	—	—	—
24	OH	H	P	Cl	4'-OCH ₃ ,CH ₃	H	—	—	—	—	—
25	OOCH ₃	H	Cl	2'-OCH ₃	H		—	—	—	—	—
26	OH	H	R	4'-OH	H		—	—	—	—	—
27	OH	H	H	4'-OCH ₃	H		—	—	—	—	—
28	OH	P	H	4'-OCH ₃	H		—	—	—	—	—
29	OH	CH ₃	H	4'-OCH ₃	H		—	—	—	—	—
30	OH	CH ₃	H	4'-OCH ₃	H		—	—	—	—	—
31	OH	P	H	4'-OCH ₃ ,CH ₃	H		—	—	—	—	—
32	OOCH ₃	CH ₃	H	4'-OCH ₃	H		—	—	—	—	—

注：抑制率
U=25%
25~50%
50~75%
75%以上

化合物 番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	1次乳突膜 透過アレルギー抑制作用		1次乳突膜 透過性状		生御毒作用
							光吸收波長 nm	抑制率%	光吸收波長 nm	抑制率%	
1	OH	H	Cl	4'-OH	H		—	—	—	—	—
2	OH	H	Cl	4'-OH	H		—	—	—	—	—
3	OH	H	Cl	4'-OH	H		—	—	—	—	—
4	OOCH ₃	H	Cl	4'-OOC- 	H		—	—	—	—	—
5	OOCH ₃	H	Cl	2'-OOC- 	H		—	—	—	—	—
6	OOCH ₃	H	Cl	2'-OOC-CH ₃	H		—	—	—	—	—
7	OOCH ₃	H	Cl	2'-OOC-CH ₃	H		—	—	—	—	—

更に、本発明による化合物の免疫活性に対する効果は実験的アレルギー性胸骨腫瘍(BAE)に対する縮短を免疫抑制及び治療効果によっても実証される。即ち、体重約300gのモルモットに固形物質である癌性蛋白(BP)を誘起抗原としてFreundの完全アシジンペンドと共に接種すると、毎日目換より肿瘤を体重減少と麻痺症状を経て死亡するが、BP抗原接種後3日目より21日目まで化合物-1を1mg/モルモット毎日1回腹腔内投与した場合には、5例中1例は全く発症せず、他の4例は15~16日目より貧弱解消をきたしたが間もなく麻痺症状消失し、化合物-1の投与を中止した後も再発はみられず完全に治癒した。

この結果を図2図に示す。

図2図はモルモットのBAEに対する化合物-1の免疫抑制効果を示す図であり、図中○點線マヒ、◎西洋豚マヒ、●白鼠にも及ぶマヒ、●胸元状態、●死亡。PCAはフロインドの完全アシジン

化合物 番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	1次乳突膜 透過アレルギー抑制作用		1次乳突膜 透過性状		生御毒作用
							光吸收波長 nm	抑制率%	光吸收波長 nm	抑制率%	
8	OH	H	Cl	4'-OH	H		—	—	—	—	—
9	OH	H	P	Cl	4'-OH	H	—	—	—	—	—
10	OH	H	P	Cl	4'-OH	H	—	—	—	—	—
11	OH	CH ₃	H	Cl	4'-OH	H	—	—	—	—	—
12	OH	CH ₃	H	Cl	4'-OH	H	—	—	—	—	—
13	OH	H	Br	2'-OH	H		—	—	—	—	—
14	OH	H	Br	2'-OH	H		—	—	—	—	—
15	OOCH ₃	H	Br	2'-OOC-CH ₃	H		—	—	—	—	—
16	OOCH ₃	H	Br	2'-OOC-CH ₃	H		—	—	—	—	—
17	OH	H	P	4'-OH	H		—	—	—	—	—
18	OH	H	P	Cl	4'-OH	H	—	—	—	—	—
19	OH	H	Cl	2'-OH	H		—	—	—	—	—
20	OH	H	Cl	2'-OH	H		—	—	—	—	—
21	OH	H	Cl	2'-OH	H		—	—	—	—	—
22	OH	H	Cl	4'-OH	H		—	—	—	—	—

特開昭52-110835(5)

第2表 DUGBに対する接触アレルギー検査結果

化合物	极性反-应		
	1	2	3
氯溴氯仿	+++	+++	+++
-1	+	+	++
-2	+	++	++

++ 無い死語と熟語とともに 2 集解

十一 明らかな歴史と發展の概要

十一 別の発表

古籍研究

二 素性子の 二 素化なし

又、体液性抗体の能とする即時型アレルギーであるマウスの全身性アナフィラキシー試験において、免疫時又は誘発時に上記一般式にて示される活性物質を投与すると、アナフィラキシーショック症状の強い抑制効果が認められる。即ち、卵白アルブミン 100mg を Freund 完全アジンペンドと混和し、均一な懸濁液として day 系マウスの皮下に注射し、4 ケ月後以下の大鼠に供した。

この方法によって操作されたマウスは、即ち自己

ルブミン 100mcgを脳膜内に投与するとき、75~80%の症例で頭痛が消失する。

第5表は化合物-1を発色時に投与した場合のシロ、タヌクの効果を調べ、その結果を示したもの

2 である。

第3表は代表的な化合物について説明前に投与した場合の結果を示す。

第5章 マウスのアナフィラキシーショック抑制効果

化合物-1 の投与量	活性		抑制率		
	1	2	3	4	5
0.25mg/マウス	18	21	22	BV	BV
1.0mg/マウス	22	25	30	BV	BV
効果区	16	28	27	38	33

第五章 地理学与环境科学

化合物	吸收光谱					吸收峰 波长(μ)
	1	2	3	4	5	
-3	85	8V	8V	8V	8V	
-2	15	15	8V	8V	8V	
-12	8V	8V	8V	8V	8V	
-27	8V	8V	8V	8V	8V	
对照区	15	15	15	39	8V	

(4) 化合物を筋肉内 5 及び 0.5 時間に 1mg/マウス腹腔内投与
SST はショック後生存したマウス致死性ジヨウク活性
値、死亡までの時間値を示す。

第5表中及び図に示す様に、対照群がいずれも時発性射精に類似シロエク症状を示して死亡するのに對し、一般式仙の化合物を投与したものはいずれも高い生存率を示している。

又、一般文献で示される化合物はモルモットを用いた皮膚内アガリフィラキシーや(POA)の抑制作用を示す。即ち、角白アルブミンと Freund完全アジュバントを組合したものを使りしてモルモットを免疫し、得られた抗血清を用いて POA 反応に対する化合物⁽¹⁾の作用を検討した。各毒物の抗血清を 0.1mlずつ、正常モルモット皮内に接種し、同時に 5mg/kg の化合物⁽¹⁾を腹腔内に投与した。4 時間後、3% の角白アルブミンとエターンスルーパイプを皮膜内に注射し、30 分後抗血清注射部位の青色斑の大きさをノギスで測定した。10% の青色

量を示す抗血清の最大稀釈率を end point とすると、第 4 表に示す様に化合物 -1, -2, -12, -27 を投与したセルモットで PCA 反応の抑制がみられた。

第 4 表 セルモット PCA 抑制効果

化合物名	抗血清の最大稀釈率		
	経口投与 (100mg/kg)	腹腔内投与 (50mg/kg)	
		実験 1	実験 2
対照区	1860	1024	1556
-1	548	64	515
-2	736		
-12	548		
-27	284		

一般式山で示された化合物の 1 次抗体産生に対する抑制作用は、例えば、羊の赤血球 (SRBC) を抗原として ddY 系マウスに腹腔内注射して免疫を施し、同時に一般式山で表わされる感性物質を腹腔内注射又は経口投与し、4 日後にその脾細胞を取り出し、その抗体産生細胞数を測定することにより証明される。

特開昭52-110835(6)

即ち、SRBC10⁶ 個をマウスに静注して免疫を施し、同時に 0.25mg, 0.625mg, 0.0156mg/マウスの各量の化合物 -1 (第 1 表参照) を腹腔内注射して 4 日後、脾細胞の抗体産生細胞数を Jerne の方法により検討した。

その結果は第 1 図に示すように、各量の化合物 -1 の投与により抗体産生細胞数の減少を示し、マウスの SRBC に対する 1 次抗体産生の抑制がみられた。しかし、何種の方法による 2 次免疫時の抗体産生抑制効果は化合物 -1 については認められない。

第 5 図は、マウスの 1 次抗体産生に対する化合物 -1 の抑制効果を示すグラフであり、化合物 -1 を投与しない場合の抗体産生細胞数 (162×10^6 細胞) を 100 とし、化合物 -1 の各投与量に対する抗体産生細胞数の比率で示した。投与量の増加につれて抑制の増強がみとめられる。更に Michell, Dutton (J. Emp. Med. 126, 423(1967)) の方法によるマウス

脾細胞培養を用いた *in vitro* の 1 次抗体産生系において、化合物 -1 の添加により抗体産生細胞数は有意に減少するが、培養系中の有核細胞数及び Viable cell count には減少がみられないことから上記の抗体産生抑制は細胞毒性によるものではないことが確認された。

第 1 表に一般式山で表わされるベンズアニリド衍生物をそれぞれ 1mg/マウス腹腔内に投与し、上記の方法により求めた 1 次抗体産生抑制率を示す。

<毒 性 >

本発明の化合物の毒性は一般に基底値く、これらの化合物をマウスの腹腔内に 1 回投与した際の急性毒性 (LD_{50}) はいずれも 1000mg/kg 以上である。 LD_{50} 代表的な化合物について LD_{50} 値を示すと次の通りである。

化合物名	LD ₅₀ (mg/kg)
1	2400
2	2500
6	2800
7	>5000
12	1100
13	1200
15	2200
17	1800
23	1550
25	2500
27	>5000
28	2800
29	2500
30	2400

化合物 -1 のマウス経口投与では、 LD_{50} 5600mg/kg 以下ラットを用いた場合は、腹腔内投与 2200mg/kg、経口投与では 4200mg/kg 以上で毒性は極めて少ない。又、化合物 -1 及び化合物 -2 をラットに対し、経口及び腹腔内投与で 125, 50, 200mg/kg、それぞれ 1 ヶ月連続投与した場合にも異常は全く認められなかった。

前述の実験試験のうち、セルモットの実験的ア

レルギー性肺芽管炎 (EAB) は自己免疫疾患の一つと考えられ、人にかかる多発性硬化症 (MS) との関連性が予想されているモデル疾患である。

モーテルカプトブリソニン及びシクロフォオスマフアミド等の公知の免疫抑制剤は中等量に近い投与量でEAEの発症を抑制するが、投与中止後には状態回復を示すのであることが知られている。

本発明の一般式(1)で表わされる化合物は、NS並に強い免疫抑制及び治療効果を示し、投与中止後も再発がみられない。また公知の免疫抑制剤の様な細胞毒性をもたないため、長期の過剰投与によっても直結性副作用をうける恐れのない化合物であって、NS等の自己免疫疾患に対する本領的な治療薬として極めて有用なものであると考えられる。

一般式にて示される化合物は強い網状網安定化作用をもち、特に化合物-1は赤血球の加熱溶血試験でメフェナム酸、インドメタシンと同等の溶

洗剤等によって起る接触アレルギー及び移植物免疫における接触反応の抑制又は予防にも効果を示すものである。

又、一般式 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-\text{Ar}-\text{COCH}_3$ で示される化合物はそのヒスナジン誘導体の固着作用に基づく抗炎症作用だけではなくて他の原因によるアレルギー性疾患、例えば気管支喘息、枯草熱、蕁麻疹、ダニ麻疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性胃炎等の治療薬として有用な薬物と考えられる。

不発明の新しい医薬は、免疫学的機序によって
かかる即時型及び遅延型アレルギー疾患、特に自己
免疫疾患に対して適用され、活性物質として前
記二段式にて示されたペシメアニリド固体の1
種又は2種以上を含むものである。本発明の免疫
疾患治療剤は、固体又は液体の医薬用担体と混合
して調製され、経口投与又は非経口投与するこ
とができる。経口投与用の固体組成物は圧縮剤剤、
カプセル剤、顆粒剤、粉末剤及びトローテ剤を含

特開昭52-110835(7)
血抑制がみられる。前述の素還試験にかける化合物-1の投与時期と抑制効果の関係からみて、この化合物の免疫応答に対する抑制作用はおそらくその細胞膜に対する特異的な使用に基づいて、感作リンパ球と抗原の結合、又は細胞膜（マストセル等）と抗体との結合の段階等を阻害することによるものと予想される。

BAB、その他の過延型アレルギーに関する薬理試験の結果から、本発明による化合物が過延型アレルギー反応が主たる発症の原因と考えられてゐる自己免疫疾患、例えばリタマチス、慢性腎炎リタマチ、全身性エリテマトーデス、進行性全身性硬皮症、多発性硬化症、アレルギー性青炎、先天性溶血性貧血、慢性白血球減少症、特発性血小板減少症紫斑病、散発性多発性神経炎及び皮膚筋炎等に対しても、有効な治療薬としてその効果を発揮し得る可能性が明らかにされた。更に、本発明による化合物は化粧品、化学繊維、皮革及び合成

する。これら固形組成物を溶解するには、前記
数式にて示される化合物の 1種又は 2種以上を、
例えば乳糖、シロ糖、ソルビット、マンニット、
ヒル酸、炭酸カルシウム、アミロベタオラン、セル
ロース等の水溶性多糖類のうちの何種かと併合し、必要に応
じて適量を香料類、結合剤等の補助剤を添加するこ
とが出来る。この方法によれば、本発明の目的を達成
し、供試水素ナトリウム等の強酸性殺菌剤を加え
て使用に易き性状を施したもののは、酵母からの
酵素を向上させる効果がある。

蛋白質等を用いた体液成物は、例えば、水、エタノール、グリセリン、プロピジンタリゴール等の液体が使用される不活性粘稠劑を含む乳剤、散液剤、懸液剤及びシロップ剤を包含する。又、これらの外液にあたって適度な緩和剤、酸化防止剤、甘味剤、防腐剤、保存剤等を使用することが出来る。注射剤としては、水溶液、アルコール溶液、懸液剤等が用いられ、また、緩和剤として硫酸蒸留水が用いられるが、不発明の化合物は一般に難燃性のため、エタノール、ブ

特開昭52-110835(8)

される。後者の溶剤としては、脂肪、ラノリン、ワセリン、パラフィン、グリコール類及び高級アルコール類が用いられ、必要に応じ界面活性剤、保存剤等を加えることが出来るが、殺水軟膏又は殺水ワセリン等の乳剤性基剤、又はワセリン、プラスチベース等の油性基剤を用いるのが適当であり、殺粉体した活性物質と均一に併和することにより調製される。

本発明に基づく医薬用組成物中の活性物質の含量は、使用条件に応じて異なることが出来、必要なならば所望の治療効果が得られる様な比率を組成しなければならない。投与量及び投与回数は処置される疾患の種類、症状、投与経路、患者の年令及び体重等の条件に基づいて決定される必要があるが、一般に連延的な経過をとる自己免疫疾患の治療に用いる場合には比較的長期間の継続投与を必要とし、経口投与又は坐剤で処置する場合の1日当たりの投与量は活性物質とし成人患者で10~500mg、

ロビレンクリコール、もしくは生体内で薬理的に作用しない脂肪族アミン類、例えば、モノエタノールアミン、ジュタノールアミン、トリエタノールアミン等のアミンアルコール類、又はタルカミン、ヨーナルタルカミン、グルコサミン及びメチルタルコサミン等の糖アミン類を加えて溶解することが出来る。注射用懸濁液は同様に適当な滅菌液状組体を加えて通常の懸濁注射剤の製法により調製し、これら注射用組成物は、例えば、分散剤、崩壊化剤、無毒化剤、安定化剤の如き慣用の補助剤を加えて処方され、注射用軟膏又は注射用懸濁液として滅菌条件下に調製し、密閉アンプル又は瓶に充填される。

非経口投与用の基剤としては、注射用以外に坐剤及び軟膏用が含まれる。前者はカカオ脂、テクサン脂、イムハウゼン等の慣用の基剤を用い、必要に応じ界面活性剤、保存剤、その他の補助剤を加え、本発明の活性物質の殺粉体と混合して成膜

好ましくは20~500mg、毎日もしくは2~3日おきに投与するのが適当である。注射剤は、筋肉内注射が好ましいが、必要に応じ皮下、静脈内又は固形経路による投与も採用しうる。1日当たりの投与量は20~500mgが適当で、2~3回に分れて投与することも出来る。軟膏剤は接触アレルギー及びシン麻疹、湿疹等のアレルギー性皮膚炎の治療及び炎症の予防に用いられ、活性物質として1~20%、好ましくは2~10%を含む様に適当な基剤と混合したものを使い、直接患部に塗布する。

自己一致式山で示されるベンズアニリド誘導体は公知の方法により容易に合成することが出来る。例えば、ナリナル誘導体のカルボキシル基を脱ヘロゲン体となし、ビリジン、N,N-ジメチルアミン又はトリエタノールアミン等の存在下に不活性ガス中で所望のアニリン誘導体と結合させることにより、目的のベンズアニリド誘導体が得られる。又、ナリナル誘導体を脱ヘロゲン体とすること

なく三塩化鉄、又は塩化チオニル等の酸水素存在下に直鎖アニリン誘導体と反応させることにより、製造することも出来る。

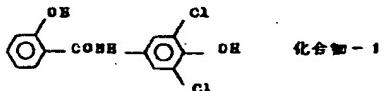
これらの反応において、ナリナル誘導体又はその脱ヘロゲン化物の2位が水酸基である場合はアセチル基等で保護したのち結合することが好ましく、反応後必要に応じ常法により脱保護を行うことが出来る。

上記の方法によって得られたベンズアニリド化合物の水酸基は必要に応じカルボン酸、又は酸ヘロゲン化物を適当な脱水剤又は脱ヘロゲン化剤の存在下で反応させ、エステル化することが出来る。

以下この実験例を示す。

[実験例 1]

5', 5'-ジクロル-2', 4'-ジヒドロキシベンズアニリドの製造法



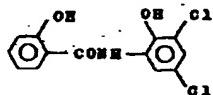
アセチルサリチル酸 25.0 g と塩化デオニル 10.0 g を加え 35°C で一夜搅拌した後、過剰の塩化デオニルを減圧除去し、その残渣を 100 mL のアセトンに溶解し、アセチルサリチル酸塩化物のアセトン溶液を濾過する。

2, 6-ジクロル-4-アミノフェノール 6.7 g をアセトン 50 mL に溶かし、ビリジン 0.5 mL を加え、この溶液を搅拌しながら、45.0 g のアセチルサリチル酸より精製した酸クロライドのアセトン溶液を滴下する。反応液を減圧濃縮し、残液に酢酸エチルを加えて溶解し、水、ついで 1 番足量水を加えて洗浄した後、酢酸エチルを減圧濃縮し、残液にメタノール、2 番足量水を加えて溶解し、2 番足量水を加え、搅拌後搅拌し、しかる後、2 番足量水を加えて洗浄すると沈殿が析出する。アセトントン-水系で再結晶することにより、5', 5-ジクロル-2, 4-ジヒドロキシベンズアミドの白色斜状結晶 0.62 g を得る。このもののIRは 217~219

cm⁻¹ で、収率は理論量の 7.0% である。

【実験例 2】

5', 5'-ジクロル-2, 2'-ジヒドロキシベンズアミドの製造法



化合物-2

5'-アミノ-2, 5-ジクロロフェノール 27.0 g とビリジン、ヨウ素アミドナトリウムを用いてアセトン 50 mL に溶解し、35°C で搅拌したのも、アセチルサリチル酸 17.0 g より実験例 1 の方法で精製した酸クロライドのアセトン溶液を滴下する。反応液を減圧濃縮し、残液を酢酸エチルを用いて溶解し、残液を分離し、白色斜状結晶、アセトントン-水系で再結晶することにより、5', 5-ジクロル-2, 2'-ジヒドロキシベンズアミドの白色斜状結晶

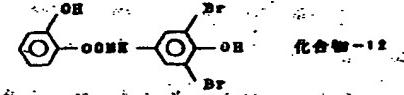
1.42 g を得る。

收率 4.9%

M.P. 222~223°C

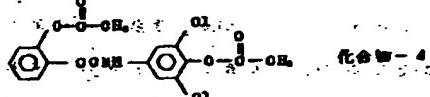
【実験例 3】

5', 5'-ジクロロ-2, 4-ジヒドロキシベンズアミドの製造法



【実験例 4】

2, 4-ジブロモ-5', 5-ジクロロペニスアミドの製造法



化合物-4

実験例 1 で得られた 5', 5-ジクロル-2, 4-ジヒドロキシベンズアミド 4.0 g を溶解した無水酢酸 50 mL を加え、搅拌しながら銀炭酸ソーダを加え、5~6 時間で一夜間搅拌を行う。反応後、水水 500 mL 中に反応液を注入し、析出する白色の沈殿物を採取し、水洗、残液をメタノールで再結晶すると白色斜状結晶 2, 4-ジブロモ-5', 5-ジクロロペニスアミドの白色斜状結晶 3.65 g を得る。このもののIRは 164~166 cm⁻¹ で、収率は理論量の 7.3% である。

收率 7.0%

M.P. 162~167°C

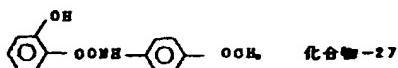
以下、実験例 1 と同様の操作により 5', 5-ジクロム-2, 4-ジヒドロキシベンズアミドの灰褐色斜状結晶 0.68 g を得る。

收率 7.0%

M.P. 162~167°C

【実験例5】

2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアリドの製造法



9 ピ-アニシジン 34g、ヒリジン 45g を 200ml のアセトンに溶解し、直温で搅拌下にアセナルカリウム 5g から調製した酸クロライド溶液を滴下し、更に 1~2 時間搅拌して反応を完了する。

以下実験例 1 と同様の操作により目的とする 2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアリドが得られる。收得量 42g (収率 62%)、融点 162~163°C である。

15 【実験例6】

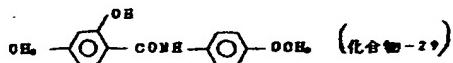
2-ヒドロキシ-4'-メチル-4'-メトキシベンズアリドの製造法

4 - ~~フリクル~~ - アセナルカリウムを常法により酸クロライドとし、アセトン 50ml に溶解する。別に、アセトン 125ml に p-アニシジン 31.9g とジメチルアニリン 45ml を溶解し、前記アセトン溶液を常温搅拌下に滴下する。更に 2 時間搅拌した後、アセトンを減圧除去し、2M-HCl 50ml を加え直温で一夜搅拌し、2M-HCl で pH 以下に調整する。生成する沈殿を分離し、ベンゼン-エタノールから再结晶することにより目的とする 4'-メチル-2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアリド 42g を得る。(収率 63%) 融点 160~165°C である。

以下実験例として本発明の先端医薬品用の組成物の実用的製造例を示す。

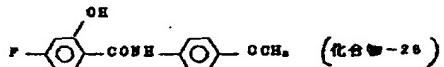
16 (II) カプセル剤

経口投与に適用されるカプセル剤は、例えば次の様な組成で活性物質 A.I (本発明の一般式中の化合物以下同じ) と賦形剤と共に混合し



4-メチルアセチルアリカルボン酸モノマーを常法により酸クロライドとした後、200ml のアセトンに溶解する。一方、p-アニシジン 32g、ジメチルアニリン 31g を 100ml のアセトンに溶解し、冰冷搅拌下に前記アセトン溶液を滴下し、更に 1~2 時間搅拌する。反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルに溶解し、実験例 1 と同様の操作により目的とする 2-ヒドロキシ-4-メチル-4'-メトキシベンズアリドが得られる。收得量 53g (収率 88%)、融点 165~166°C である。

【実験例7】

4 - ~~フリクル~~ - 2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアリドの製造法

硬セラテンカプセルに充填することにより調製しらる。

A.I	50mg
乳糖	150mg
デンプン	40mg
タルク	40mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg / カプセル

回 遷 剂

圧縮錠用剤、例えば次の様な配合割成で均一に混合し、通常の錠剤製造法により調製する。必要に応じ適当な崩壊性試験を加えることもできる。

A.I	100mg
Na ₂ HPO ₄	100mg
アビセル	75mg
デンプン	50mg
タルク	7mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg

特開昭52-110835 (1)

活性軟膏基剤に活性物質(A.I.)の散粉水を加えて均一に混合して調製される。

A.I. 55 (W/W)

軟膏基剤 95%

四 液・膏

カカオ油、クワラン油、イムヘウゼン油等、通常の無理技術的に使用する基剤と活性物質(A.I.)の散粉水を均一に混合し、調製する。

例えば次の様に組成で通常の塗装の製造によって調製しうるが、必须に応じ活性を保存用等を加えることが出来る。

A.I. 55 (W/W)

カカオ油 65%

・さらし蜜ログ 15%

エマルゲン400(糊状) 5%

水 15%

四面の簡単な説明

第1図はSRBD接着により説明される充満度アレ

CNO	15g	1-Tablet (15.5g)
四 液・膏		
水に溶解性の活性物質(A.I.)は、過酸を有機アミンを加えて可溶化しうるが、プロピレンジリコール等のアルコール類を併用することも可能である。この場合には有機アミンの必要量を減少することが出来る。例えば、次の様を配合組成で通常の液・膏の製法により調製しうるが、該液は空気硬化化をうけ、着色しやすいため塗装は直接下地被覆後、アンプルに充填する。		
A.I.	20g(W/W)	
エタノールグルタミン	50g	
ベンジルアルコール	10g	
直鎖糖ソーダ	0.2g	
注射用蒸留水	全量100g	100g-20

四 軟膏

ワセリン又はプラスチベース等の活性物質及び液体軟膏、液体軟膏又は液体ワセリン等の乳

ルギーの抑制に及ぼす化合物1の影響、横軸は24時間後、マウス足底組織($\times 10$)を示し、横軸はマウス1匹当たりの化合物1の皮膚内封及び経口投与量を示す。第2図はモルモットによるRAR(実験的アレルギー性血管腫瘍)に対する化合物1の炎症抑制効率を示す図、図中、○は無い炎症、◎は弱炎症、●は中等炎症、◆は高度にも及ぶ炎症、◆は歿死炎症、●は歿死を示し、PCAはFreund'sの完全アソシバンドを、DPは細胞毒性蛋白を示す。

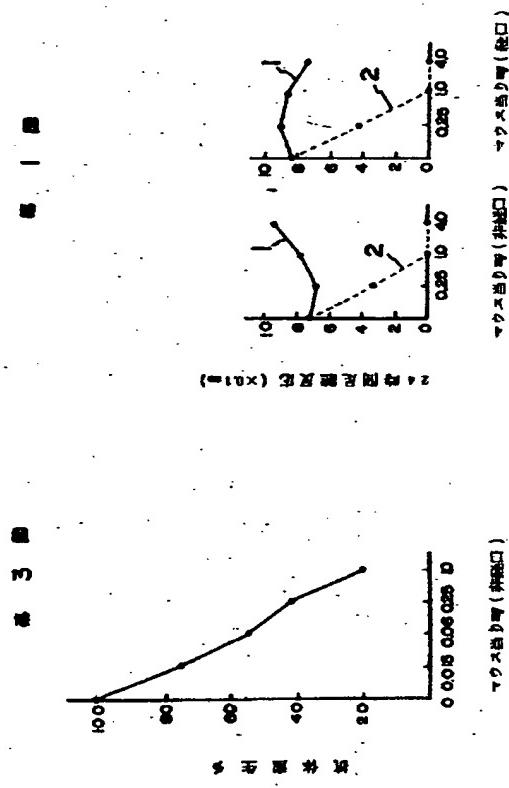
第3図は本発明の化合物1がマウスの1次抗体産生に及ぼす影響を示す。グラフ横軸は抗体産生の量、横軸はマウス1匹当たりの化合物1の皮膚内封量を示す。

特許出願人

財團法人 微生物化学研究会

代 理 人

矢野 勝
(外1名)



特開昭52-110835(14)

第1頁の続き

◎發明者 高松旦

横浜市戸塚区俣野町1403番地ド

リームハイツ7棟206号

奔俊朗

藤沢市善行3の6の6

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.